

Т. Р. Колотило, В. Д. Москалюк, М. В. Дучко

СИНДРОМ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ ДО АНТИКОНВУЛЬСАНТІВ, ПОВ'ЯЗАНИЙ З РЕАКТИВАЦІЄЮ ЕПШТЕЙНА-БАРР- ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Буковинський державний медичний університет

Синдром гіперчутливості до антиконвульсантів – небезпечна реакція, спричинена прийомом ароматичних протисудомних засобів, а саме: фенітоїну, карбамазепіну, фенобарбіталу. Клінічні ознаки включають висип, гарячку, лімфаденопатію, ураження внутрішніх органів (гепатит, кардит, внутрішній нефрит або інтерстиційний пневмоніт), а також гематологічні відхилення, такі як лейкоцитоз з еозинофілією чи атипичний лімфоцитоз. Синдром виникає після тривалого впливу антиконвульсантів на організм.

Мета – дослідити закономірність впливу антиконвульсантів на організм пацієнта з латентною інфекцією, спричиненою HHV-4 людини (вірусом Епштейна-Барр – EBV).

Можливою причиною синдрому гіперчутливості до протисудомних препаратів вважають генетичний дефіцит детоксикаційних ферментів, зокрема епоксидгідролази, що призводить до накопичення токсичних метаболітів, або взаємодії між вірусом і ліками, як це спостерігається у випадках вірусу імунодефіциту людини та вірусу герпесу людини. Ароматичні протисудомні засоби метаболізуються цитохромом P-450 до проміжних метаболітів, таких як оксиди арена. Якщо є дефекти метаболізму, ці токсичні метаболіти можуть спричинити некроз або апоптоз клітин і індукувати вторинну імунну відповідь. Клінічний випадок характеризує симптоматику синдрому, діагностичні критерії та підтверджує доцільність лікування синдрому глюкокортикостероїдами. Доведено, що у пацієнтів із синдромом гіперчутливості до антиконвульсантів генетичний алель HLA-A-3101 асоціюється із шкірними реакціями, спричиненими карбамазепіном.

Висновки. Метаболіти ареноксида ароматичних протисудомних засобів (фенітоїну, фенобарбіталу та карбамазепіну) можуть брати участь у патогенезі реакцій гіперчутливості та реактивації латентної EBV-інфекції. Перехресна реакція серед основних протисудомних засобів поширена, тож її слід враховувати

перед тим, як ухвалювати рішення про альтернативну терапію. Беручи до уваги високий рівень носіїв HLA-A-3101 у всьому світі, підвищення обізнаності медичних працівників із синдромом гіперчутливості до антиконвульсантів має важливе значення для зниження кількості клінічних випадків реактивації латентної EBV-інфекції і запобігання можливим серйозним ускладненням.

Ключові слова: AHS, вірус Епштейна-Барр, карбамазепін.

Синдром гіперчутливості до антиконвульсантів (Anticonvulsant hypersensitivity syndrome – AHS) – рідкісна небезпечна для життя реакція, спричинена прийомом лікарських засобів, найчастіше фенітоїну, карбамазепіну і фенобарбіталу. У ширшому розумінні цей синдром також називають синдромом гіперчутливості до лікарських засобів (drug hypersensitivity syndrome – DHS), що стосується інших препаратів, таких як сульфони, сульфаніламід, триметоприм, міноциклін, метронідазол, каптоприл, блокатори кальцієвих каналів, мексилетин, флуоксетин, дапсон, тербінафін, алопуринол, азатиоприн та антиретровірусні засоби. Клінічні ознаки включають висипку, гарячку, лімфаденопатію, ураження внутрішніх органів, наприклад гепатит, кардит, внутрішній нефрит або інтерстиційний пневмоніт, а також гематологічні відхилення, такі як лейкоцитоз з еозинофілією або атипичний лімфоцитоз [3]. На відміну від інших лікарських реакцій, цей синдром спричинений обмеженою кількістю ліків. Його також відрізняє те, що він виникає після тривалого (як правило, чотири тижні або більше) впливу шкідливих препаратів.

Мета – дослідити закономірність впливу антиконвульсантів на організм пацієнта з латентною EBV-інфекцією; проаналізувати можливий ризик загрозливих станів, пов'язаних з реактивацією EBV, які виникають під час лікування хронічного або гострого болю, нападів епілепсії карбамазепіном, фенітоїном, фенобарбіталом;

оцінити важливість альтернативного лікування хворих, що обмежує використання ароматичних антиконвульсантів пацієнтами-носіями EBV.

Патогенез синдрому гіперчутливості до протисудомних препаратів достеменно не з'ясований, проте його можливою причиною вважають генетичний дефіцит детоксикуючих ферментів, зокрема епоксидгідролази, що призводить до накопичення токсичних метаболітів, або взаємодію між вірусом і ліками, як це спостерігається у випадках вірусу імунodefіциту людини та вірусу герпесу людини [1-5]. Повідомлялося, що вірусні інфекції, пов'язані із синдромом гіперчутливості до антиконвульсантів, у більшості випадків спричинялися вірусом герпесу людини 6-го типу (HHV-6), хоча один випадок AHS був пов'язаний із CMV-інфекцією [6]. Встановлено індукований алопуринолом синдром гіперчутливості до лікарських засобів, пов'язаний з EBV-інфекцією, а також AHS через карбамазепін, пов'язаний з реактивацією вірусу герпесу людини 7-го типу [7].

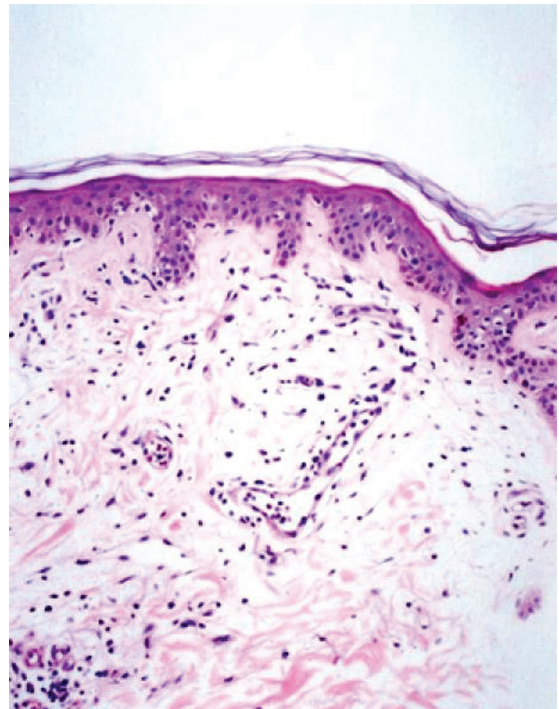
Jae Young Chang та Soo-Chan Kim описали клінічний випадок з наявним AHS із реактивацією EBV, яка розвинулась через 4 тиж після початку терапії карбамазепіном [8].

Клінічний приклад.

Жінка, 59 років, ушпиталена у відділення з 5-денним анамнезом генералізованих сверблячих висипань, 3-денним набряком обличчя (мал. 1) та гарячкою. За 4 тиж до госпіталізації її лікували карбамазепіном, габапентином, мелоксикамом і циметидином протягом 2 тиж, щоб контролювати хронічний біль у шиї. При огляді виявлено еритематозні, макулопапульозні висипання по всьому тілу, іктеричність склер, шийну лімфаденопатію. Загальний аналіз крові: лейкоцитоз (18 Г/л, норма 1-10 Г/л) зі збільшенням частки лімфоцитів (нейтрофілів 39 %, лімфоцитів 41 %). У мазку периферичної крові виявлено 5 атипових лімфоцитів. Печінкові тести були відхилені від норми з підвищенням рівня АСТ (304 МО/л, норма 13-37 МО/л), АЛТ (636 МО/л, норма 7-43 МО/л), загального білірубіну (36 мкмоль/л, норма 2,0-20,5 мкмоль/л), лужна фосфатаза (399 МО/л, норма 42-117 МО/л) і γ -GTP (762 МО/л, норма 8-46 МО/л). Аналіз сечі виявив протеїнурію (2+) та білірубінурію (2+). Ультразвукове дослідження черевної порожнини та комп'ютерна томографія виявили потовщення стінки жовчного міхура та множинну лімфаденопатію в портокавальних, парааортальних і ретропанкреатичних ділянках, що вказує на медикаментозний гепатит з реактивною лімфаденопатією на porta hepatis. Біопсія шкіри, взята зі спини, засвідчила вакуолізацію базальних клітин і поверхневу периваскулярну лімфоцитарну інфільтрацію з окремими атиповими лімфоцитами в дермі (мал. 2).



Мал. 1. Макулопапульозний висип.



Мал. 2. Вакуолізація клітин шкіри.

Повторна EBV-інфекція була підтверджена серологічно через наявність IgM до раннього антигену (EA)

EBV та IgG до ядерного антигену EBV у сироватці, взятій через 5 днів після початку шкірних висипань.

Лікування дексаметазоном 5 мг внутрішньом'язово та пероральним прийомом метилпреднізолону 24 мг розпочато на 5-й день від появи симптомів. Через 8 днів після початку захворювання ураження шкіри та гарячка почали спадати. Водночас зникла протейнурія. набряк обличчя та лімфаденопатія зменшилися на 9-й день від початку захворювання. Рівні печінкових ферментів і загального білірубину також поступово знижувалися. Пацієнтку виписали на 10-й день від початку недуги. Дозу кортикостероїдів поступово знижували до добового рівня 6 мг метилпреднізолону. Однак на 20-й день від початку хвороби у пацієнтки знову виникли еритематозні папули та бляшки по всьому тілу, що супроводжувалося гарячкою. Пероральна доза метилпреднізолону була збільшена до 16 мг/добу. Пацієнтка добре відповіла на системне лікування кортикостероїдами, одужала протягом 2 тиж.

Як підтверджують клінічні випадки, схожі до описаного, при застосуванні протисудомних засобів часто виникають реакції гіперчутливості. Вважається, що механізм цих реакцій вторинний відносно токсичних метаболітів препарату. Ароматичні протисудомні засоби метаболізуються цитохромом P-450 до проміжних метаболітів, таких як оксиди арена, які детоксуються епоксидгідроксилазою. Якщо є дефекти метаболізму, ці токсичні метаболіти можуть спричинити некроз або апоптоз клітин та індукувати вторинні імунні відповіді [9].

Пацієнти можуть бути схильні до реакцій гіперчутливості через різні генетичні фактори. Генетичний алель HLA-A-3101 асоціюється із шкірними медикаментозними реакціями, спричиненими карбамазепіном у багатьох різних популяцій. Наприклад, вважається, що >15 % японців, корінних американців та південних індіанців мають цей алель. На жаль, тестування на HLA-A-3101 дає високий рівень хибнопозитивних результатів [10].

Висновки

1. Метаболіти ареноксида ароматичних протисудомних засобів (фенітоїну, фенобарбіталу та карбамазепіну) можуть брати участь у патогенезі реакцій гіперчутливості та реактивації латентної EBV-інфекції. Перехресна реакція серед основних протисудомних засобів поширена, тож її слід враховувати перед тим, як ухвалювати рішення про альтернативну терапію. Оскільки карбамазепін часто використовується для контролю хронічного болю в різних клінічних ситуаціях, включаючи оперізувальний герпес, лікарі повинні знати про цей синдром, щоб запобігти захворюваності та смертності шляхом ранньої діагностики.

2. Хоча реакції гіперчутливості на ліки добре відомі, спадковий компонент AHS залишається незнайомим для лікарів, які призначають протисудомні препарати. Беручи до уваги високий рівень носіїв HLA-A-3101 у всьому світі, підвищення обізнаності медичних працівників із синдромом гіперчутливості до антиконвульсантів має важливе значення для зниження кількості клінічних випадків реактивації латентної EBV-інфекції і запобігання можливим серйозним ускладненням.

Література

1. Valencak, J., Ortiz-Urda, S., Heere-Ress, E., Kunstfeld, R., & Base, W. (2004). Carbamazepine-induced DRESS syndrome with recurrent fever and exanthema. *International Journal of Dermatology*, 43 (1), 51–54.
2. Shiohara, T., Inaoka, M., & Kano, Y. (2006). Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): A Reaction Induced by a Complex Interplay among Herpesviruses and Antiviral and Antidrug Immune Responses. *Allergology International*, 55 (1), 1–8.
3. Shah, R., Hemavathi, K., Mehta, M., Shah, J., & Khakhhar, T. (2014). Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with carbamazepine administration: Case series. *Journal of Pharmacology and Therapeutics*, 5 (1), 59.
4. Chang, W.-C., Hung, S.-I., Carleton, B. C., & Chung, W.-H. (2020). An update on CYP2C9 polymorphisms and phenytoin metabolism: implications for adverse effects. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 16 (8), 723–734.
5. Zhao, W., & Meng, H. (2022). Effects of genetic polymorphism of drug-metabolizing enzymes on the plasma concentrations of

antiepileptic drugs in Chinese population. *Bioengineered*, 13 (3), 7709–7745.

6. Kano, Y., Inaoka, M., & Shiohara, T. (2004). Association Between Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome and Human Herpesvirus 6 Reactivation and Hypogammaglobulinemia. *Archives of Dermatology*, 140 (2).

7. Knowles, S. R., Dewhurst, N., & Shear, N. H. (2012). Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: an update. *Expert Opinion on Drug Safety*, 11(5), 767–778.

8. Chang, J. Y., & Kim, S.-C. (2007). Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome Associated with Epstein-Barr Virus Reactivation. *Yonsei Medical Journal*, 48 (2), 317.

9. Brown, S. C., & Dauterive, R. L. (2017). Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome Secondary to Carbamazepine. *Baylor University Medical Center Proceedings*, 30 (1), 94–96.

10. Tohyama, M., & Hashimoto, K. (2011). New aspects of drug-induced hypersensitivity syndrome. *The Journal of Dermatology*, 38 (3), 222–228.

HYPERSENSITIVITY SYNDROME TO ANTICONVULSANTS ASSOCIATED WITH REACTIVATION OF EPSTEIN-BARR-VIRAL INFECTION

T. R. Kolotylo, V. D. Moskaliuk, M. V. Duchko
Bukovynian State Medical University

SUMMARY. Hypersensitivity syndrome to anticonvulsants is a dangerous reaction caused by taking aromatic anticonvulsants, namely: phenytoin, carbamazepine, phenobarbital. Clinical signs include rash, fever, lymphadenopathy, internal organ involvement (hepatitis, carditis, internal nephritis or interstitial pneumonitis), and hematological abnormalities such as leukocytosis with eosinophilia or atypical lymphocytosis. The syndrome occurs after prolonged exposure to anticonvulsants on the body.

The aim is to establish the regularity of the anticonvulsant drug side effects on the patients' body present with latent human HHV-4 infection (Epstein-Barr virus). To evaluate the importance of applying an alternative treatment plan for patients, which limits the use of aromatic anticonvulsants by doctors due to herpes virus latent infection.

Patients and methods: analysis of clinical cases, articles and cohort studies related to the confirmation of the trigger action of anticonvulsants as factors in human HHV-4 (Epstein-Barr) reactivation.

Results and discussion. A genetic deficiency of detoxifying enzymes such as epoxide hydrolase, which leads to the accumulation of toxic metabolites, or a virus-drug interaction, as seen in the cases of human immunodeficiency virus and human herpesvirus, are thought to be possible causes of ADS. Aromatic anticonvulsants are metabolized by cytochrome P-450 to intermediate metabolites such as arene oxides. If metabolic defects are present, these toxic metabolites can cause cell necrosis or apoptosis and induce secondary immunological responses. The clinical case described below characterizes the symptoms of the syndrome, diagnostic criteria and confirms the feasibility of treating the syndrome with glucocorticosteroids. The HLA-A-3101 genetic allele has been shown to be associated with carbamazepine-induced skin reactions in patients with anticonvulsant hypersensitivity syndrome.

Conclusions. Arenoxide metabolites of aromatic anticonvulsants (phenytoin, phenobarbital, and carbamazepine) may participate in the pathogenesis of hypersensitivity reactions and reactivation of latent HHV-4. Cross-reactivity among major anticonvulsants is common and should be considered before deciding on alternative therapy. Considering the high level of HLA-A-3101 carriers worldwide, increasing the awareness of health professionals about anticonvulsant hypersensitivity syndrome is important to reduce the percentage of clinical reactivation of latent human HHV-4 (Epstein-Barr) and prevent possible serious complications.

Key words: AHS; Epstein-Barr virus; carbamazepine.

Відомості про авторів:

Колотило Тетяна Романівна – докторка філософії (PhD), асистентка кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Буковинського державного медичного університету; e-mail: taniakolotylo15@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0821-7904

Москалюк Василь Деонісійович – д. мед. наук, професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Буковинського державного медичного університету; e-mail: vdmoskaliuk@ukr.net

ORCID: 0000-0002-4104-8153

Дучко Марія Валеріївна – студентка 5 курсу Буковинського державного медичного університету; e-mail: duchkomariia@gmail.com

ORCID: 0009-0001-4628-4526

Information about the authors:

Kolotylo T. R. – PhD (Medicine), Professor Assistant of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Bukovynian State Medical University; e-mail: taniakolotylo15@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0821-7904

Moskaliuk V. D. – MD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Bukovynian State Medical University; e-mail: vdmoskaliuk@ukr.net

ORCID: 0000-0002-4104-8153

Duchko M. V. – 5th year student of Bukovynian State Medical University; e-mail: duchkomariia@gmail.com

ORCID: 0009-0001-4628-4526

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 4.02.2023 р.